

Transdermales therapeutisches System mit einer trennmittelbeschichteten Schutzschicht

Publication number: DE19527925 (A1)
Publication date: 1997-02-06
Inventor(s): HORSTMANN MICHAEL DR [DE]; LEONHARD JOHANNES DR [DE]; MUELLER WALTER DR [DE]
Applicant(s): LOHMANN THERAPIE SYST LTS [DE]
Classification:
 - **international:** **A61M35/00; A61K9/70; A61L15/58; A61M35/00; A61K9/70; A61L15/16;** (IPC1-7): A61L15/44; A61K31/565; A61M37/00
 - **European:** A61K9/70E
Application number: DE19951027925 19950729
Priority number(s): DE19951027925 19950729

Also published as:

-  DE19527925 (C2)
-  US6074665 (A)
-  JP11512080 (T)
-  ES2232838 (T3)
-  EP0863774 (A2)

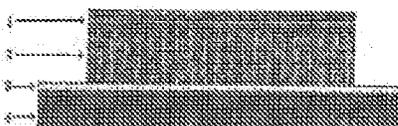
more >>

Cited documents:

-  DE3844250 (C2)
-  DE3811564 (C2)
-  DE3844247 (A1)
-  US5370924 (A)

Abstract of DE 19527925 (A1)

A transdermal therapeutic system with a layered construction consisting of a backing layer (1) and at least one matrix layer (2) containing an active agent, laid for storage purposes on a releasable protective layer (4) coated with a release agent (3), in which the release agent (3) has a lower coefficient of diffusion for the active agent used than the basic materials used in the matrix layer(s) (2).



.....
 Data supplied from the **esp@cenet** database — Worldwide



19 BUNDESREPUBLIK
DEUTSCHLAND



DEUTSCHES
PATENTAMT

12 Patentschrift
10 DE 195 27 925 C 2

51 Int. Cl.⁶:
A 61 L 15/44
A 61 M 37/00
A 61 K 31/565

21 Aktenzeichen: 195 27 925.5-45
22 Anmeldetag: 29. 7. 95
43 Offenlegungstag: 6. 2. 97
45 Veröffentlichungstag
der Patenterteilung: 3. 7. 97

DE 195 27 925 C 2

Innerhalb von 3 Monaten nach Veröffentlichung der Erteilung kann Einspruch erhoben werden

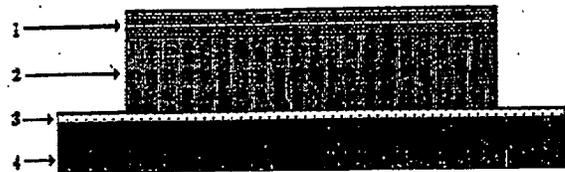
73 Patentinhaber:
LTS Lohmann Therapie-Systeme GmbH & Co KG,
56567 Neuwied, DE
74 Vertreter:
Flaccus, R., Dipl.-Chem. Dr.rer.nat., Pat.-Anw., 50389
Wesseling

72 Erfinder:
Horstmann, Michael, Dr., 56564 Neuwied, DE;
Leonhard, Johannes, Dr., 56170 Bendorf, DE; Müller,
Walter, Dr., 56564 Neuwied, DE

56 Für die Beurteilung der Patentfähigkeit
in Betracht gezogene Druckschriften:
DE 38 44 250 C2
DE 38 11 564 C2
DE 38 44 247 A1
US 53 70 924

54 Transdermales therapeutisches System mit einer trennmittelbeschichteten Schutzschicht

57 Transdermales therapeutisches System mit geschichtetem Aufbau aus einer Rückschicht (1) und mindestens einer Wirkstoff in übersättigtem Zustand enthaltenden Matrixschicht (2), zur Lagerung aufgelegt auf einer mit einem Trennmittel (3) beschichteten ablösbaren Schutzschicht (4), dadurch gekennzeichnet, daß das Trennmittel (3) einen geringeren Diffusionskoeffizienten für den verwendeten Wirkstoff aufweist als die Matrixschicht (2) oder in den Matrixschichten verwendete Grundmaterialien.



DE 195 27 925 C 2

Beschreibung

Die Erfindung betrifft ein transdermales therapeutisches System mit geschichtetem Aufbau mit einer mit einem Trennmittel beschichteten ablösbaren Schutzschicht zur Abgabe von Wirkstoffen über die Haut an den menschlichen Körper.

Transdermale therapeutische Systeme mit geschichtetem Aufbau sind bekannt und in der arzneilichen Therapie einer Reihe von Erkrankungen bereits im Markt eingeführt.

In der DE 38 44 250 C2 sind ein Verfahren zum Versehen einer Oberfläche eines Substrates mit einem Trennmittel und ein durch das Verfahren hergestelltes transdermales System beschrieben. Dieses ist aus dem Substrat und einem aufdruckbaren Trennmittel gebildet, das als klebkraftabweisendes Material in definierter geometrischer Weise auf Teilflächen der Substratoberfläche ausgebildet ist, so daß eine rasterförmige Beschichtung des Substrates mit dem Trennmittel gegeben ist.

Die DE 38 44 247 A1 hat ein System zum dermalen Verabreichen eines Medikamentes mit einem Wirkstoffreservoir, einer dieses tragenden Einrichtung mit einer hautverträglichen Klebstoffschicht und einer Schutzschicht für den Nichtgebrauchszustand zum Gegenstand, das so gestaltet ist, daß eine Menge der in flüssiger Form vorliegenden Arzneistoffe bzw. Wirkstoffzubereitungen exakt auf einer vorbestimmten Hautstelle fixiert werden kann, wobei eine Lateralmigration vermieden wird. Das weist das System als tragende Einrichtung ein Schaumstoffmaterialstück mit einer das Wirkstoffreservoir bildenden Einstanzung, einen dieses aufnahmeseitig überdeckenden Polymerfilm mit Klebstoff und einen hautseitig angeordneten, die Lateralmigration verhindernden klebkraftabweichenden Schutzfilm auf.

Schließlich ist aus der DE 28 11 564 C2 ein Pflaster zur Applikation von Arzneistoffen in halbfester oder fester Formulierung für Arzneimitteltherapien bekannt, bei dem unter anderem zur Verbesserung der therapeutischen Eigenschaften desselben auf der der Haut abgewandten Seite eines Trägers eine Sperrschicht, ein an diesen allseitig grenzender, elastischer Kleberand und hautseitig eine abziehbare Verschußfolie ausgebildet sind.

Ein Nachteil der dem Stand der Technik entsprechenden Systeme ist die nicht ausreichende Permeationsfähigkeit vieler Wirkstoffe durch die Haut, die auch durch zahlreiche galenische Maßnahmen des TTS-Designs (Einsatz mehrschichtiger Systeme, Verwendung von Steuermembranen, Variation der Wirkstoffkonzentration, Modifikation der Grundpolymeren etc.) nicht über eine gewisse Grenze, den sog. "Sättigungsfluß", hinaus steuerbar ist. Die Feststellung, daß der transdermale Fluß eines Wirkstoffes aus der festen, fein verteilten Phase heraus auch bei Einsatz stärker lösender Vehikel prinzipiell nicht weiter steuerbar ist, findet sich bereits in den auch heute noch wegweisenden Arbeiten von Higuchi (z. B. T. Higuchi: Physical Chemical Analysis of percutaneous absorptions process from creams and ointments. J. Soc. Cosmetic Chem, 11, S. 85—97 (1960).

Allerdings gibt es für viele Wirkstoffe die Möglichkeit, dem TTS bei der Herstellung Penetrationsverstärker, sogenannten "Enhancer" zuzusetzen. Es handelt sich in der Regel um flüssige bzw. flüchtige Zusatzstoffe, die die Resorptionseigenschaften der menschlichen Haut verbessern und damit eine genügend intensive

Aufnahme des Wirkstoffs aus einer relativ kleinen TTS-Fläche heraus ermöglichen. Jedoch ergeben leicht flüchtige Enhancer wie das zum Beispiel für den Wirkstoff Estradiol verwendete Ethanol Probleme infolge starker Erweichung der Klebeschichten von TTS und machen dadurch weitere, raumfordernde Kompartimente im System notwendig, die das TTS unakzeptabel dick oder großflächig werden lassen. Schließlich ergibt jeder weitere nichtpolymere Zusatzstoff auch die Gefahr von Unverträglichkeiten auf der Haut, unter Umständen auch von Sensibilisierungen. Unter Zusatz bestimmter, weniger flüchtiger, meist aber auch weniger aktiver Enhancer (z. B. Glycerinester, cyclische Amide, Eucalyptol) ist zwar die Herstellung von Matrixsystemen möglich, die den Wirkstoff und die resorptionsverstärkende Komponente in einer oder mehreren monolithischen Schichten enthalten.

Nach dem Stand der Technik ist deshalb solchen TTS eine befriedigende Therapie dann nicht möglich, wenn die Enhancer schlecht hautverträglich sind oder die Systeme wegen des noch immer zu geringen Flusses durch die Haut unakzeptabel große Flächen benötigen.

Eine andere Möglichkeit, den Wirkstofffluß durch die Haut zu steigern, besteht darin, mehr Wirkstoff im TTS molekulardispers aufzulösen als der Sättigungslöslichkeit entspricht. Mit einer solchen Übersättigung dieser Systeme steigt in gleichem Maße auch die Permeationsgeschwindigkeit durch die Haut an. Da solche Zustände jedoch thermodynamisch instabil sind, sind derartige Arzneiformen nur schwer in lagerstabiler Form bereitzustellen; es findet eine zeitlich nicht vorhersehbare Rekrystallisation von Wirkstoffteilchen statt, so daß die Flußrate durch die Haut nach und nach auf Sättigungsflußniveau abfällt und damit je nach Ausgangskonzentration ein großer Teil der initial vorhandenen therapeutischen Aktivität verlorengeht.

In vielen Fällen solcher Rekrystallisation konnte mikroskopisch beobachtet werden, daß Kristallisationen ihren Ursprung nicht in den Komponenten des TTS hatten, sondern von der Trennmittelschicht ausgingen.

Ausgehend vom vorgenannten Stand der Technik ist es Aufgabe der Erfindung, ein transdermales therapeutisches System anzugeben, welches einen geschichteten Aufbau aus einer Rückschicht und mindestens einer wirkstoffhaltigen Matrixschicht aufweist und bei Lagerung in Kontakt mit einer mit einem Trennmittel vorbereiteten ablösbaren Schutzschicht keine oder nur unerhebliche vorzeitige Ausfällung des Wirkstoffes erfährt.

Diese Aufgabe wird erfindungsgemäß dadurch gelöst, daß das Trennmittel einen geringeren Diffusionskoeffizienten für den verwendeten Wirkstoff als die in der Matrixschicht oder in den Matrixschichten verwendeten Grundmaterialien aufweist.

Durch Reihenversuche mit verschiedenen Paarungen zwischen ein- und mehrschichtigen Matrices sowie mit durch unterschiedliche Trennmittel beschichteten Schutzschichten wurde überraschend erkannt, daß Rekrystallisationen sich regelmäßig verlangsamten oder sogar komplett ausbleiben, wenn Trennmittel mit einem geringen Diffusionskoeffizienten für den Wirkstoff gewählt werden.

So erweisen sich im erfindungsgemäßen Sinne fluorhaltige Polymere als besonders geeignet, die neben den üblicheren siliconbasierten Trennmitteln in ausreichender Qualität auf dem Markt verfügbar sind. So sind solche Trennmittel bereits im vorgefertigten Verbund mit der in der Regel dickeren Schutzfolie in großer Aus-

wahl verfügbar. Die Verwendung von mit Trennmitteln beschichteten Folien ist gegenüber dem Einsatz von Vollschichten des Trennmittels vorzuziehen, da eine Kostenersparnis des oftmals teureren Trennmittels eintritt oder aber sich Festigkeits-Vorteile ergeben. Es ist jedoch im Sinne dieser Erfindung durchaus auch möglich, die Schutzschicht einschließlich Trennschicht aus einem einheitlichen Material bereitzustellen.

Die besonders bevorzugten Fluorpolymere können im einzelnen aus Polytetrafluorethylen, Perfluorethylenpropylen-Copolymeren, Perfluoralkoxy-Copolymeren, Polychlorotrifluorethylen, Ethylen-Tetrafluorethylen-Copolymeren, Ethylen-Chlorotrifluorethylen-Copolymeren, Polyvinylidenfluorid oder auch Polyvinylfluorid bestehen, wobei diese Aufzählung nicht erschöpfend ist und nur eine Auswahl der Möglichkeiten illustrieren soll.

Weiterhin können die Trennmittel aber auch aus anderen im Vergleich zum Matrix-Grundmaterial gering diffusiblen Stoffen bestehen, wie zum Beispiel Polyethylen, Polypropylen, Polyvinylchlorid oder Polyvinylidenchlorid, sofern sie ausreichende Trenneigenschaften besitzen.

Als Grundmaterial erfindungsgemäßer TTS können neben den weitverbreiteten Acrylsäureestercopolymeren auch andere Polymere, wie Polyisobutylene, Polyvinylacetat und Copolymere, Synthesekautschuk, Silicone verwendet werden. Sofern zum Beispiel zur Erzielung einer hinreichenden Klebkraft erforderlich, können Mischungen solcher und anderer Polymere mit Zuschlagstoffen, z. B. Harzen, hautkompatiblen Ölkomponenten, Füllstoffen etc. verwendet werden, wobei die Grundmaterialien der Matrixschicht oder der Matrixschichten zum überwiegenden Teil aus wasserunlöslichen, hautverträglichen Polymeren und für Hautkontakt geeigneten Harzbestandteilen bestehen.

Am deutlichsten tritt der erfindungsgemäße Effekt jedoch auf, wenn Copolymere aus Dienen und Styrol, Polyisobutylene oder Naturkautschuk verwendet und Derivate natürlicher Harze oder Kohlenwasserstoffharze als Klebrigmacher zugesetzt werden.

Der Vorteil der Erfindung kann insbesondere bei Wirkstoffen beobachtet werden, die bei der vorgesehenen Lagertemperatur fest sind. Unter diesen sind beispielsweise besonders hervorzuheben:

zentral wirksame Substanzen wie zum Beispiel Amantadin, Benzatropin, Biperiden, Bornaprin, Trihexyphenidyl, Tranlylcypromin, Physostigmin, Selegilin, Doxepin, Maprotilin, Imipramin, Perphenazin, Haloperidol, Benperidol, Sulpirid, Pimozid, Methylphenidat, Amfetamin, Amphetamin, Cocain, Oxazepam, Alprazolam, Diazepam, Lorazepam, Buspiron, Xanomelin, Piracetam, Ephedrin, Norpseudoeephedrin, Fenproporex, Fenfluramin, opioide Analgetika wie Morphin, Heroin, Tilidin, Alfentanil, Methadon, Sufentanil, Fentanyl, peripher wirkende Analgetika wie Ketorolac, Ketoprofen, Indomethacin, Acetylsalicylsäure, Diclofenac, Tenoxicam, Antiikoagulantien wie Warfarin, Phenprocoumon, Acetylsalicylsäure, Acenocoumarol, Antihistaminika wie Pheniramin, Chlorpheniramin, Terfenadin, Trimetinden, Prednisolon, Bamipin, Clemastin, Steroidhormone, zum Beispiel für postmenopausalen, anabolen, kontrazeptiven oder antiinflammatorischen Einsatz wie Medroxyprogesteron, Levonorgestrel, Testosteron, Metenolon, Nandrolon, Androsteron, Cyproteronacetat, Medroxyprogesteronacetat, Lynestrenol, Norethisteron, Epimestrol, Estriol, Estron, Estradiolva-

lerat, Estradiolpropionat, Norethisteronacetat, Norgestrel, Gestoden, Mestranol, Estradiol, Ethinylestradiol, Prostaglandine, wie Gemeprost, Dinoprost, Sulproston, osteoprotektive Stoffe wie Vitamin D3, Raloxifen, Etidronsäure, blutdrucksenkende Stoffe wie Enalapril, Captopril, Moxonidin, Clonidin, Timolol, Propanolol, Bupranolol, Bopindolol, Metoprolol, Pindolol, Mepindolol, sympathotonische Substanzen wie Etilefrin, Ephedrin, Midodrin, Antiallergika wie Phenuramin, Brompheniramin, Ketotifen, Terfenadin, Dimetinden, Cyproheptadin, Lokalanästhetika wie Bupivacain, Mepivacain, Lidocain, Butanilicain, Asthmamittel wie Salbutamol, Clenbuterol, Tulobuterol, Atropin, Scopolamin, Fenoterol und viele andere Wirkstoffe, die hier im einzelnen nicht weiter aufgeführt werden.

Die Diffusibilität des Trennmittels soll erfindungsgemäß geringer sein als diejenige des Grundmaterials der Matrixschichten. In der Literatur sind eine Reihe von Methoden zur Bestimmung des Diffusionskoeffizienten beschrieben, welche sich aus den Fickschen Gesetzen ableiten. So ist es zum Beispiel möglich, mit Wirkstoff vorbeladene Schichten des Trennmittels oder aber eines Matrixgrundmaterials bei festgelegter Temperatur in einer Diffusionszelle zu untersuchen, in welcher die freigesetzte Substanzmenge in Abhängigkeit von der Zeit bestimmt werden kann. Das Verfahren der Bestimmung des Diffusionskoeffizienten ist zum Beispiel nach Kokubo et al., Proceed. Intern. Symp. Control. Rel. Bioact. Mater. 17 (1990), S. 271—272 durchführbar. Der sich ergebende Diffusionskoeffizient des Trennmittels soll bei erfindungsgemäßen TTS niedriger sein als der Diffusionskoeffizient der Matrix.

In Fig. 1 ist beispielhaft ein erfindungsgemäßes System, bestehend aus Rückschicht (1), Matrix (2), Trennmittel (Trennschicht) (3) und Schutzschicht (4) dargestellt. Die Matrix (2) kann auch mehrschichtig ausgebildet sein.

Beispiel 1

2,0 g 17- β -Estradiol-semihydrat, mikronisiert
 60,0 g Cariflex® TR 1107 (Styrol-Isopren-Styrol-Blockcopolymer
 120,0 g Staybelite Ester 5E (thermoplastisches Esterharz aus Kolophoniumderivaten)
 20 g dickflüssiges Paraffin
 werden, bei Raumtemperatur in einem zylindrischen Glasgefäß bis zum Erreichen einer gleichmäßigen Suspension gerührt und anschließend mit einer Spaltbreite von 500 Mikrometern auf 100 Mikrometer dicke, mit Fluorpolymer vorbeschichtete Polyesterfolie (Scotchpak® 1022) beschichtet. Der Ausstrich wird je zehn Minuten lang bei 25°C, bei 50°C und bei 80°C und bei 95°C getrocknet. Sofort wird 15 Mikrometer dicke Polyesterfolie luftblasenfrei unter Walzendruck auf die getrocknete Schicht aufgelegt (zukaschiert).
 Durch Stanzung mit Henkellocheisen werden Transdermale Systeme von 10 cm² erhalten, die in Verbundpackstoff aus Papier/Aluminiumfolie/Heißsiegelschicht unter Zugabe einer Trockentablette, enthaltend 0,3 g Calciumsulfat (welches zuvor bei 180°C vorgetrocknet wurde, verpackt werden. Anschließend wird 15 Mikrometer dicke Polyesterfolie luftblasenfrei unter Walzendruck auf die noch warme Schicht aufgelegt (zukaschiert).

Durch Stanzung mit Henkellocheisen werden Transdermale Systeme von 20 cm² erhalten.

Beispiel 2

Herstellung eines erfindungsgemäßen Systems

2,0 g 17- β -Estradiol-semihydrat, mikronisiert
60,0 g Cariflex® TR 1107 (Styrol-Isopren-Styrol-Block copolymer)
120,0 g Staybelite Ester 5E (thermoplastisches Esterharz aus Kolophoniumderivaten)
20 g dickflüssiges Paraffin
werden bei Raumtempertur in einem zylindrischen Glasgefäß bis zum Erreichen einer gleichmäßigen Suspension gerührt und anschließend mit einer Spaltbreite von 500 Mikrometern auf 100 Mikrometer dicke, mit 2 g/m² Silikonkautschuk vorbeschichtete Polyesterfolie beschichtet. Der Ausstrich wird je zehn Minuten lang bei 25°C, bei 50°C, bei 80°C und bei 95°C getrocknet. Sofort wird 15 Mikrometer dicke Polyesterfolie luftblasenfrei unter Walzendruck auf die getrocknete Schicht aufgelegt (zukaschiert).

Durch Stanzung mit Henkellocheisen werden Transdermale Systeme von 10 cm² erhalten, die in Verbundpackstoff aus Papier/Aluminiumfolie/Heißsiegelschicht unter Zugabe einer Trockentablette, enthaltend 0,3 Calciumsulfat (welches zuvor bei 180°C vorgetrocknet wurde) verpackt werden. Anschließend wird 15 Mikrometer dicke Polyesterfolie luftblasenfrei unter Walzendruck auf die noch warme Schicht aufgelegt (zukaschiert).

Durch Stanzung mit Henkellocheisen werden Transdermale Systeme von 20 cm² erhalten.

Patentansprüche

1. Transdermales therapeutisches System mit geschichtetem Aufbau aus einer Rückschicht (1) und mindestens einer Wirkstoff in übersättigtem Zustand enthaltenden Matrixschicht (2), zur Lagerung aufgelegt auf einer mit einem Trennmittel (3) beschichteten ablösbaren Schutzschicht (4), **dadurch gekennzeichnet**, daß das Trennmittel (3) einen geringeren Diffusionskoeffizienten für den verwendeten Wirkstoff aufweist als die Matrixschicht (2) oder in den Matrixschichten verwendete Grundmaterialien.

2. Transdermales therapeutisches System nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, daß der Diffusionskoeffizient des Trennmittels (3) für den Wirkstoff höchstens bei einem Zehntel des Diffusionskoeffizienten der Grundmaterialien der Matrixschicht (2) oder der Matrixschichten für den Wirkstoff liegt.

3. Transdermales therapeutisches System nach Anspruch 1 oder 2, dadurch gekennzeichnet, daß das Trennmittel ein fluorhaltiges Polymer ist.

4. Transdermales therapeutisches System nach einem der Ansprüche 1 bis 3, dadurch gekennzeichnet, daß das Trennmittel in einer Dicke zwischen 0,1 bis 5 μ m als zusammenhängende Schicht (3) auf der Schutzschicht aufgebracht ist.

5. Transdermales therapeutisches System nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, daß die Grundmaterialien der Matrixschicht (2) oder der Matrixschichten zum überwiegenden Teil aus wasserlöslichen, hautverträglichen Polymeren und für Hautkontakt geeigneten Harzbestandteilen beste-

hen.

6. Transdermales therapeutisches System nach Anspruch 5, gekennzeichnet dadurch, daß die Polymeren Copolymere aus Dienen, Styrol, Polyisobutylenen oder Naturkautschuk sind.

7. Transdermales therapeutisches System nach Anspruch 5, gekennzeichnet dadurch, daß die genannten Harzbestandteile Derivate natürlicher Harze oder Kohlenwasserstoffderivate sind.

8. Transdermales therapeutisches System nach einem oder mehreren der vorhergehenden Ansprüche, gekennzeichnet dadurch, daß es sich bei mindestens einem Wirkstoff um ein Steroidhormon handelt.

Hierzu 1 Seite(n) Zeichnungen

- Leerseite -

Fig. 1

